

国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药物说明书不良反应数据汇总指导原则》的通告（2022 年第 23 号）

发布日期：20220421

随着抗肿瘤药物研发的进展，越来越多的研究表明，一种药物可以应用于不同瘤种、同一瘤种的不同阶段或人群，还可以与不同作用机制的药物联合。药品说明书是药品安全性信息最主要的载体，是指导安全、合理使用药品的重要法定文件。在一种药物单药以及联合用药积累了大量的安全性数据的情况下，面对不同的使用者，如何科学、全面、清晰、简洁、易读的在说明书中呈现药物在不同使用场景下的安全性特征，切实保障患者用药安全，是目前监管方及业界亟需解决的问题。在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《抗肿瘤药物说明书不良反应数据汇总指导原则》（见附件）。

根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9 号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：抗肿瘤药物说明书不良反应数据汇总指导原则

国家药监局药审中心

2022 年 4 月 19 日

抗肿瘤药物说明书不良反应数据汇总 指导原则

目录

一、前言	1
二、整体考虑	2
2.1 确保全面准确的采集安全性数据	2
2.2 保持呈现形式的相对稳定	3
2.3 应用科学的合并策略	4
2.4 累积安全性数据的适时更新	5
三、撰写要求	5
1、数据合并时 ADR 发生频率评价的考量	5
2、合并的情形	6
3、不合并的情形	7
4、如何呈现联合用药的不良反应数据	8
5、特殊人群	9
四、其他需要关注的要点	10
1、在全球安全性数据下中国患者数据的呈现方式	10
2、对照组数据的呈现方式	11
3、加强沟通交流	11

一、前言

基于肿瘤发生发展的复杂性，不同作用机制的药物联合使用一直是抗肿瘤治疗的重要方式。随着药物研发的进展，特别是以免疫检查点抑制剂为代表的药物研发的不断深入，越来越多的研究表明，一种药物可以应用于不同瘤种、同一瘤种的不同阶段或人群，还可以与不同作用机制的药物联合。随着研究人群不断扩大，积累的安全性信息也越来越多。

药品说明书是药品安全性信息最主要的载体，是指导安全、合理使用药品的重要法定文件。按照我国现行药品监管要求，药品说明书仅有一个版本，同时向临床医师、药师、护师、患者等提供必要的药品信息，因此在一种药物单药以及联合用药积累了大量的安全性数据的情况下，面对不同的使用者，如何科学、全面、清晰、简洁、易读的在说明书中呈现药物在不同使用场景下的安全性特征，切实保障患者用药安全，是目前监管方及业界亟需解决的问题。

目前我国抗肿瘤药品说明书中【不良反应】项下的安全性数据可采用每个临床试验单独列出或多个临床试验数据汇总呈现的形式。本项指导原则重点讨论不良反应数据采用汇总呈现的一般考虑，尚不能涵盖所有情形。如有未能阐明的个性化问题，可根据药物研发的具体情况采用沟通交流的方式解决。本指导原则适用于抗肿瘤化合物及抗体药物，不涵盖细胞治疗和基因治疗药物。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着科学试验的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本技术指导原则时，还请同时参考国际人用药品注册技术协调会（The International Conference for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）等相关技术指导原则^[1-2]。

二、整体考虑

药品说明书中【不良反应】项下主要包括不良反应（Adverse Drug Reaction, ADR）的发生类型、频率、严重程度和重要不良反应的特征及转归，是临床医师、药师、护师、患者等了解药物安全性特征的主要信息来源。本着保障患者用药安全的监管理念，兼顾说明书不同使用者的阅读需求，说明书该部分内容应遵循科学、全面、清晰、简洁和易读的基本原则，保证不同的使用者能够直观的获取到重要且必要的药品安全性信息，避免冗长、不必要的堆砌，干扰了使用者对药品风险的认知和把控，从而更有利于指导安全、合理的使用药品。

1、确保全面准确的采集安全性数据

基于不同的作用机制，抗肿瘤药物可以在多个适应症人群开展单药和/或联合用药的临床研究。采用科学的合并策略，汇总不同临床试验的安全性数据可以更准确的评估药物已

知的不良反应，并且有助于发现罕见的不良反应。借助更多的安全性数据集有利于进一步分析剂量依赖性、时间依赖性的不良反应，以及各种内在和外在影响安全性的因素，以期全面反映药物的安全性特征。

申办方开展临床研究过程中应当全面收集药物的安全性数据，并采用标准的 MedDRA 术语。对于具有医学意义等等的 ADR 以不同医学术语报告的，建议合并术语进行分析。

说明书中应当客观、详细列出与药物相关的不良反应。不良事件（Adverse Event，AE）需经充分全面评估，确定与治疗药物相关性后再列入说明书中^[1-4]。

2、保持呈现形式的相对稳定

抗肿瘤药物说明书中【不良反应】项下的安全性数据可按每项临床试验单独总结，也可根据多项临床试验数据汇总进行估算。由于不同药品累积的安全性数据量差异较大，申办方可基于药品研发的整体情况选择合理的呈现形式，例如当药物首个适应症或者一些罕见疾病，不良反应数据来源于少数几项甚至一项临床试验，不良反应部分可以按照单个临床研究分别呈现，或者采用活性药物对照时为体现药物间安全性特征的差异可选择单独列出。

为了保证药物说明书使用者系统、连贯的了解药物的安全性特征，不良反应数据的呈现形式应保持相对稳定，因此申办方在药品首次上市撰写说明书的时候应尽可能前瞻性

的考虑到后续增加适应症及更新安全性信息的可能性，选择合理的呈现形式。随着临床研发的进展，当药品积累更多的安全信息，原来的呈现形式逐渐不适用于新增的安全性数据时，可考虑进行相应的调整。

药物的安全性信息包括不良反应发生率、严重程度、预防、发现和管理等，应在说明书中固定位置呈现，避免不必要的重复，如药物不良反应应首先在【不良反应】的列表中呈现，重要的 ADR 的预防、监测和管理通常在【注意事项】或其他相应章节中呈现^[3]。如果需要可在同一说明书的其他章节或者联合用药中其他药物的说明书中进行引用。

3、应用科学的合并策略

临床研究药物不良反应数据的汇总策略应综合考虑研究设计是否相似，包括患者的疾病特征、事件定义、数据收集（回顾性 vs 前瞻性）、用法用量、处方/剂型、持续时间、研究方法等，结合在不同情形下药物不良反应发生的特点，包括类型、频率、严重程度等，评估能否合并。

不同临床研究中药物不良反应特征整体一致，建议合并，并汇总在 ADR 表中呈现。如果部分特定的不良反应的发生率、严重程度、特征（如用药至事件发生时间、持续时间、结局等）有差异且具有临床意义，则建议对其单独列出或者描述，以提供不同情形下使用该药物更为详尽的安全性信息（详见章节三撰写要求 2 合并的情形）。

不同的临床研究中药物的安全性特征整体不同且具有临床意义，如果合并分析可能导致 ADR 发生率、严重程度出现偏倚，此时不宜合并，建议单独列出并分别进行描述（详见章节三撰写要求 3 不合并的情形）。

4、累积安全性数据的适时更新

在药物的生命周期中随着治疗环境的变化、暴露量的增加、暴露时间的延长、获得新的临床研究数据等，可能会识别新的 ADR，或已知的 ADR 的特征可能会发生改变。申办方应对相关 ADR 信息进行全面评估，对重要的新增安全性风险纳入药品安全性特征中，并相应地在说明书中进行更新。

当已上市药物增加新适应症时，如果说明书中现有的安全性数据库代表了足够大的患者人群，并且已较为充分体现药物的不良反应特征，新增临床研究的安全性数据经评估后未见新的风险信号，可与监管部门沟通是否需要进行说明书安全性信息的更新。

三、撰写要求

1、数据汇总时 ADR 发生频率评价的考量

在整体分析中，ADR 发生频率计算应选择最具代表性的数值，例如合并后的平均数值或者各个临床试验中最高的数值。治疗持续时间不同的情况下也可考虑采用累积的发生比例。

2、汇总的情形

参照上文的药物不良反应的汇总策略的基本原则，应综合各适应症或剂型，为说明书使用者提供有意义的药物的总体安全性特征。总体信息可在 ADR 列表中呈现，在 ADR 表格下的“特定药物不良反应”下可以呈现特定 ADR 的其他相关详细信息，例如结局、发生时间、与剂量之间的相关性、暴露持续时间、患者风险因素、可逆性、特殊人群的发生情况等（如适用），这些信息对医护专业人员非常有意义^[1]。以下列出了可以合并的部分情形。

- (1) **不同适应症：**如果药物应用于同一瘤种的不同阶段或人群，以及不同的瘤种，如果药物的 ADR 符合上述合并原则，则可以合并呈现。不同肿瘤背景下由于人群特征等不同导致 ADR 的差异可以单独说明。
- (2) **不同用法用量或给药周期：**如果药物存在多种用法用量，不同情形下药物的 ADR 符合上述合并的原则，则可以合并呈现。例如免疫检查点抑制剂在不同给药周期、固定剂量及按照公斤体重给药等给药情况下药物相关的安全性特征差异无临床意义，可以考虑合并。
- (3) **不同处方/给药途径：**当药品不同的处方用于不同的给药途径，如静脉输注改为皮下给药，对于药物全身暴露导致的系统不良反应差异无临床意义，可以考虑进行合并，如果有临床意义的差异则应分别列出。改变给药途

径后注射部位局部的不良反应差异可单独列出。

- (4) **不同联合方案：**当联合的药物不同但整体的药物 ADR 类型及严重程度等差异无临床意义，如免疫检查点抑制剂联合不同的化疗方案时，如果免疫相关的不良反应在不同的联合方案中差异无临床意义，可以考虑合并。
- (5) **单药及联合用药：**某些情况下如果单药的安全性特征和联合用药差别无临床意义，可以考虑合并。
- (6) **生物类似药研发新适应症：**当生物类似药增加既往原研药物未批准的新适应症时，说明书中整体安全性信息可按照生物类似药一般原则引用原研药物信息。针对新适应症下出现的新的安全性信息，经评估后和整体安全性信息差异有临床意义的情形下予以单独描述。

3、不合并的情形

当药物的不良反应在不同情形下总体安全性特征差异具有临床意义，合并会影响对不良反应发生率及严重程度的判定，建议单独列出。不建议合并的情形举例如下：

- (1) **不同适应症：**对于不同适应症或者受试者的人群疾病特征差异比较大如肿瘤和非肿瘤适应症，建议单独陈述或罗列。有些情形下可使用单独的说明书。
- (2) **不同用法用量或给药周期：**在不同疾病背景下使用的药物的剂量和/或周期不同，导致的药物安全性特征不同，比如给药剂量越高 ADR 的发生率更高，或者出现新的

ADR，则不建议合并。

- (3) **不同的联合方案：**联合方案的作用机制不同导致整体的药物 ADR 类型及严重程度存在有临床意义的差异，则不建议合并。例如免疫检查点抑制剂联合化疗对比联合其他的免疫调节剂。
- (4) **其他不宜合并的情形：**药物安全性数据汇总时会存在某些特殊情况导致无法合并，例如不同研发阶段或者来源的数据，因数据质量、时间或分析方法等存在差异。

4、如何呈现联合用药的不良反应数据

对于联合治疗，药品说明书须包含指导如何安全、有效地使用联合用药的相关信息，明确注明联合用药中的各单药说明书应互相参考。如果联合用药中每个药品的 ADR 和单药相比特征未发生改变，说明书中可注明参见单药的说明书。如果联合用药临床试验出现新的 ADR 或已知 ADR 特征发生改变且具有临床意义，需判断 ADR 与联合用药中各单药的相关性，并结合该药物是否获批相应适应症撰写说明书。

情形一：A 药及 B 药均获批该适应症

如果 ADR 明确仅与联合用药的一种药物相关且单药获批该适应症，建议 ADR 信息仅纳入此药物的说明书中。如果新安全性信息可能与联合用药中的两种或多种药物相关，或无法明确和各单药的相关性，则 ADR 信息应纳入获批该适应症的每个药物的说明书中。

情形二：A 药获批该适应症，B 药未获批该适应症

当 A 药获批该适应症而 B 药未申报时，通常只对 A 药说明书进行修订，而不强制对 B 药说明书进行修订。因此当 ADR 与 A 药相关，或者无法判断与单药相关性，分析认为与联合方案相关时，则将该 ADR 列入 A 药说明书。

需关注的是，如果联合用药出现某些重要的不良反应（例如需要采用额外的风险管理措施等特殊情况），即使 B 药未申报该适应症，也将酌情讨论是否将该 ADR 在 B 药及相关产品说明书中予以警示。

单药治疗和联合治疗的安全性特征相似，请参阅上文的合并策略。原则上仅在【不良反应】项下一处呈现，可注明单药治疗和联合治疗的安全性特征相似，无需在不同章节重复出现。但单药与联合治疗存在任何有临床意义的差异时，则需要针对该不良反应分别描述。多种联合治疗存在不同的安全性特征且具有临床意义，可增加专门的表格列出或者描述该差异。

5、特殊人群

就总体安全性特征而言，参照上文一般原则相同的合并策略，即合并新的安全性数据，但安全性特征有不同的情况除外。如在特殊人群中发现任何特有的重要已识别或潜在的风险，建议在不良反应、注意事项或禁忌等章节单独描述，必要时可交叉引用说明书其他章节。例如儿童患者，经充分

评估后安全性特征和成人患者的相似，可以酌情考虑是否与成人患者的信息合并，或者在说明书中注明儿童患者和成人患者的安全性特征无临床意义的差异。若药物在儿童患者中存在独特的安全性特征，则应特别描述或单独列出^[2]。

四、其他需要关注的要点

1、在全球安全性数据下中国患者数据的呈现方式

随着中国临床研发数量的增多及质量的提高，无论是中国独立开展的桥接或扩展研究，还是中国加入的国际多中心研究持续增加。对于撰写中国说明书的【不良反应】章节中的安全性数据，主要考虑因素是中国患者的安全性数据是否和全球的安全性数据一致，以及将中国患者数据纳入到全球数据库后是否导致某些不良反应的发生率出现有临床意义的差异。

如果全球的数据库充分反映药物的安全性特征，中国患者数据（桥接、扩展、加入随机对照研究）和全球的安全性数据一致，将中国患者数据纳入到全球数据库后未导致某些不良反应的发生率出现有临床意义的差异，可以与监管部门沟通后，考虑无需单独列出中国数据或不与已有的全球安全性数据合并。

如果中国患者数据和全球的安全性数据整体相似，但存在与关注的特定不良反应发生率或严重程度增加相关的问题，例如中国患者中肝毒性，血液毒性增加的情况下，经分

析认为差异具有临床意义，建议针对与全球不一致的中国特异的安全性数据单独说明。

2、对照组数据的呈现方式

当药物不良反应数据采用汇总的形式时，通常 ADR 汇总表里主要呈现该药物相关的 ADR，不纳入对照组的数据。如果需要提供必要的数据以体现药物的安全性和对照组（例如阳性对照、安慰剂对照）存在差异，可以根据具体情况列出相应数据。

3、加强沟通交流

考虑目前抗肿瘤药物单药及联合用药具有较高的复杂性和多样性，本文提供的建议可能无法涵盖全部情形。建议申办方可在临床研发过程中的合适的时间点，通过沟通交流等途径，针对申报药物的安全性数据库及合并策略与监管机构进行讨论。

总之，随着抗肿瘤药物研发的持续推进，新型作用机制的药物、新型抗肿瘤药物联合以及新的适应症人群的不断探索，对于药物的安全性特征有更加深入和充分的了解，说明书中药物安全性信息的呈现应切合当前的各方需求。积极鼓励业界和监管方在此过程中加强沟通和合作，不断完善说明书中的安全性信息，切实保证患者的用药安全。

参考文献

[1] 国家药品监督管理局.抗肿瘤创新药上市申请安全性总结资料准备技术指导原则.

[2] 国家药品监督管理局.化学药品和治疗用生物制品说明书中儿童用药相关信息撰写的技术指导原则（试行）.

[3] 萧惠来.药品说明书撰写指南.化学工业出版社.2020年9月.

[4] EMA. A guideline on summary of product characteristics（SmPC）（2009-09）.